

Foster[®] POLVERE in inalatore NEXThaler[®]

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foster 100 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata di 10 mg di polvere per inalazione contiene: 100 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (la dose rilasciata dalla valvola) di 81,9 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 5,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Eccipienti(i) con effetti noti: Ogni inalazione contiene 9,9 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. L'inalatore multidose contiene una polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche ASMA Foster è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta₂-agonisti a lunga durata d'azione.

Foster è indicato in pazienti adulti.

BPCO Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV₁ < 50% del valore normale predetto) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con presenza di sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Foster è per uso inalatorio. **ASMA** Foster non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. La dose di Foster è su base individuale e deve essere adattata in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando la dose viene modificata. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta₂-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati. Essendo Foster caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini, è necessario un adattamento della dose quando un paziente passa da una formulazione con una distribuzione di particelle non extrafini a Foster polvere per inalazione. Quando i pazienti effettuano il cambiamento dai trattamenti precedenti, si deve considerare che la dose totale giornaliera raccomandata di beclometasone dipropionato per Foster polvere per inalazione è inferiore rispetto agli attuali prodotti con particelle non extrafini che contengono beclometasone dipropionato e deve essere adattata al bisogno del singolo paziente. Tuttavia, i pazienti che passano da Foster soluzione pressurizzata per inalazione a **Foster polvere per inalazione** non richiedono adattamenti della dose. Ci sono due modalità di trattamento:

A. Terapia di mantenimento: Foster è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno: Foster è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma.

A. Terapia di mantenimento Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione l'altro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno.

Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età: Una o due inalazioni due volte al giorno. La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni al giorno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Foster e inoltre assumono Foster al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Foster disponibile per l'uso al bisogno. La terapia di mantenimento e al bisogno con Foster si deve prendere in considerazione specialmente per i pazienti con:

- controllo dell'asma inadeguato e necessità di un farmaco al bisogno
- esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Foster è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose. **Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età:** La dose di mantenimento raccomandata è di 1 inalazione due volte al giorno (una inalazione al mattino ed una inalazione alla sera). I pazienti devono assumere una ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. **La dose massima giornaliera è di 8 inalazioni.** Ai pazienti che necessitano un uso frequente giornaliero di inalazioni al bisogno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Si deve procedere ad una rivalutazione della loro condizione asmatica e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata. **Dose raccomandata per bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni:** La sicurezza e l'efficacia di Foster nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. **Foster non deve essere somministrato a bambini di età compresa tra i 5 e 11 anni, per questioni di sicurezza. I dati disponibili in questo gruppo di età sono riportati nella sezione 5.1 e 5.2. I dati clinici al momento disponibili negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.** I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che la dose di Foster rimanga ottimale e che sia modificata solo su consiglio del medico. La dose deve essere aggiustata alla più bassa capace di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. I pazienti devono essere avvisati di assumere Foster tutti i giorni, anche quando sono asintomatici. **BPCO Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età:** Due inalazioni due volte al giorno. **Popolazioni speciali** Non occorre modificare la dose nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Foster in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2). **Modo di somministrazione** Nexthaler è un inalatore che si attiva col respiro. È stato dimostrato che pazienti con asma moderata e grave e pazienti con BPCO sono in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare il rilascio della dose da Nexthaler (vedere paragrafo 5.1). L'erogazione di

Foster con Nexthaler è indipendente dal flusso inspiratorio, nell'intervallo di valori che questa popolazione di pazienti è in grado di raggiungere attraverso l'inalatore. L'uso corretto dell'inalatore Nexthaler è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. Per praticità del medico prescrittore queste istruzioni sono riportate qui di seguito: Il numero di dosi visibile nella finestra indicatrice posta nella parte inferiore del corpo esterno dell'inalatore non diminuisce al richiudersi del cappuccio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore. Il paziente deve essere istruito ad aprire il cappuccio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato, ed il cappuccio venga poi richiuso, la dose viene riconvogliata nel serbatoio della polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva può tranquillamente essere inalata. Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con l'acqua o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE NEXTHALER

Foster è disponibile in due confezioni:

- un inalatore da 120 erogazioni
- un inalatore da 180 erogazioni

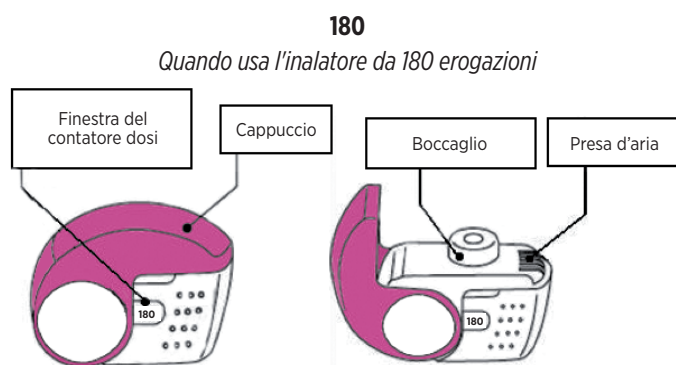
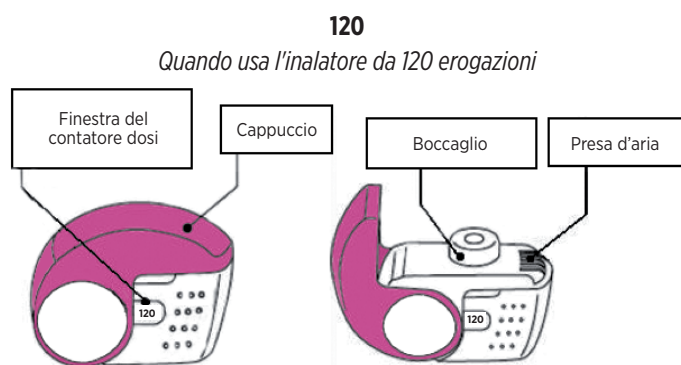
A. Contenuto della Confezione

Per le informazioni sul contenuto della confezione vedere il paragrafo 6.5. Se il contenuto della confezione non corrisponde a quanto sopra dichiarato restituisca l'inalatore alla persona che glielo ha fornito (ad es. il farmacista o il medico) e se ne procuri uno nuovo.

B. Avvertenze e Precauzioni Generali

- **Non** rimuova l'inalatore dalla sua busta se non intende usarlo immediatamente.
- Usi l'inalatore esclusivamente nel modo indicato.
- Tenga chiuso il cappuccio dell'inalatore fino al momento dell'assunzione della sua dose.
- Quando non utilizza l'inalatore, lo conservi in un luogo pulito e asciutto.
- **Non** tenti di smontare l'inalatore Nexthaler per nessun motivo.

C. Caratteristiche principali dell'inalatore Nexthaler



L'assunzione di una dose dall'inalatore Nexthaler richiede solo tre semplici passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura.

D. Prima di usare un nuovo inalatore Nexthaler

1. Apra la busta ed estraiga l'inalatore.

- **Non** usi l'inalatore se la busta non è sigillata o è danneggiata – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
- Usi l'etichetta adesiva presente sulla confezione per scrivere la data di prima apertura della busta.

2. Controlli l'inalatore.

- Se l'inalatore appare rotto o danneggiato, lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.

3. Controlli la finestra del contadosi. Se l'inalatore è nuovo, nella finestra del contadosi appare il numero "120 o 180".

- **Non** usi un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a "120 o 180" – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.



E. Come usare l'inalatore Nexthaler

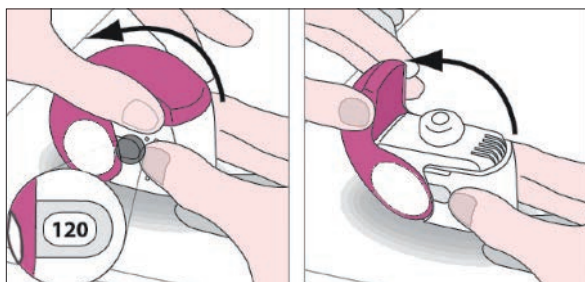
- Se non è sicuro di ricevere la dose in modo corretto, contatti il farmacista o il medico.
- Se non è sicuro che il numero indicato dal contadosi sia sceso di una unità dopo l'inalazione, aspetti fino alla dose successiva programmata e la assuma normalmente. Non prenda una dose doppia.

E.1. Apertura

1. **Tenga l'inalatore ben saldo in posizione verticale.**
2. **Controlli il numero di dosi rimaste: qualsiasi numero compreso tra "1" e "120 o 180" indica che vi sono ancora delle dosi.**
 - Se la finestra del contadosi indica "0", significa che non vi sono più dosi rimaste – l'inalatore deve essere smaltito ed è necessario procurarsene uno nuovo.
3. **Apra completamente il cappuccio.**

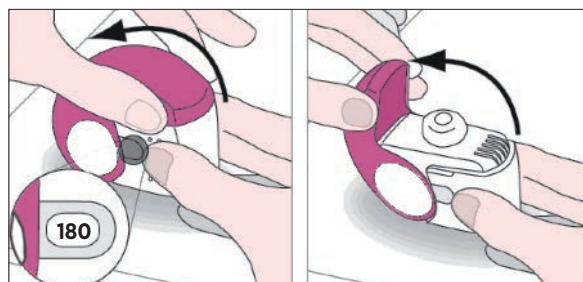
120

Quando usa l'inalatore da 120 erogazioni



180

Quando usa l'inalatore da 180 erogazioni



4. **Prima dell'inalazione, espiri il più possibile.**

- **Non** respiri attraverso l'inalatore.

E.2. Inalazione

Quando possibile, resti in piedi o si sieda in posizione verticale durante l'inalazione.

1. **Sollevi l'inalatore, lo porti all'altezza della bocca e richiuda le labbra intorno al bocccaglio.**
 - **Non** copra la presa d'aria mentre tiene l'inalatore.
 - **Non** inali attraverso la presa d'aria.
2. **Inspiri rapidamente e profondamente attraverso la bocca.**
 - Può percepire un certo sapore in bocca mentre assume la dose.
 - Può sentire o avvertire un "click" mentre assume la dose.
 - **Non** inali attraverso il naso.
 - **Non** sposti le labbra dall'inalatore durante l'inalazione.



3. **Rimuova l'inalatore dalla bocca.**
4. **Trattenga il respiro per 5 o 10 secondi o per un tempo che le è agevole.**
5. **Espiri lentamente.**

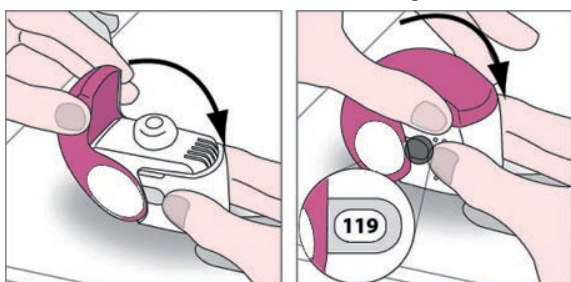
- **Non** espiri attraverso l'inalatore.

E.3. Chiusura

1. **Riposizioni l'inalatore in verticale e richiuda completamente il cappuccio.**
2. **Controlli che il contadosi abbia scalato di un numero.**

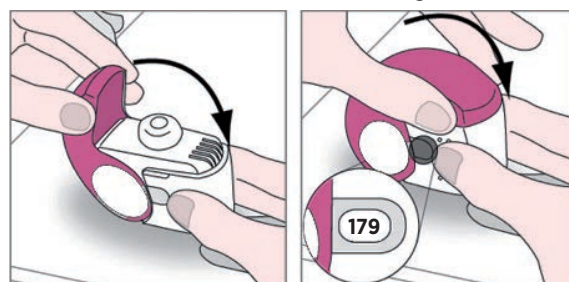
120

Quando usa l'inalatore da 120 erogazioni



180

Quando usa l'inalatore da 180 erogazioni



3. Se ha bisogno di assumere un'altra dose, ripeta le operazioni dal punto E.1 al punto E.3.

F. Pulizia

- Normalmente non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, può mantenere l'inalatore pulito dopo l'utilizzo passando sull'apparecchio un panno o un fazzoletto di carta asciutto.
 - **Non** pulisca l'inalatore con acqua o altri liquidi. Tenga l'apparecchio sempre asciutto.

G. Conservazione e smaltimento

Per le informazioni sulle condizioni di conservazione e le istruzioni sullo smaltimento, vedere i paragrafi 6.4 e 6.6.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità a beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato diidrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando si interrompe il trattamento; il trattamento non deve quindi essere interrotto bruscamente. Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale, e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità respiratoria. Occorre prestare attenzione da parte del medico se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione. I pazienti non devono iniziare Foster durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con Foster possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con Foster. Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo la somministrazione. Questo deve essere trattato immediatamente per via inalatoria con un broncodilatatore ad effetto rapido. Foster deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario. Foster non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a breve durata d'azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma, che può essere sia Foster (per i pazienti che assumono Foster come terapia di mantenimento e al bisogno) sia un altro broncodilatatore a rapida azione (per tutti i pazienti che assumono Foster solo come terapia di mantenimento). Si deve ricordare ai pazienti di assumere Foster giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici. Le inalazioni al bisogno di Foster devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma, ma non sono da intendersi per uso profilattico regolare, per esempio prima di un esercizio fisico. Per tale uso si deve prendere in considerazione un altro broncodilatatore ad azione rapida. Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Foster. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di Foster (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite nei pazienti con BPCO Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave. Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). Pertanto, è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose minima con la quale si mantiene un efficace controllo dell'asma. L'uso di alte dosi di corticosteroidi inalatori per lunghi periodi può causare soppressione surrenale e crisi surrenali acute. I bambini e gli adolescenti di età inferiore a 16 anni che inalano dosi di beclometasone dipropionato più alte di quelle raccomandate possono essere particolarmente a rischio. Le situazioni che possono potenzialmente scatenare delle crisi surrenaliche acute includono traumi, operazioni chirurgiche, infezioni o qualsiasi altro caso che implichi una rapida riduzione della dose. I sintomi che si presentano sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Si deve prendere in considerazione la necessità di una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia elettiva. Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno in emergenza, in passato, di alte dosi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilità di una compromessa funzionalità residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress, e si deve prendere in considerazione l'adozione di un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure specifiche. Foster deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine e virali delle vie respiratorie. Foster deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ostruttiva ipertrofica, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma. Si deve prestare attenzione anche quando si trattano pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QTc, sia congenito che indotto da farmaci (QTc > 0,44 secondi). Il formoterolo stesso può provocare un prolungamento dell'intervallo QTc. È richiesta cautela anche quando Foster è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata. La terapia con medicinali beta₂-agonisti può provocare una ipokaliemia potenzialmente grave. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantini, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "di salvataggio". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio. L'inalazione di formoterolo può causare un aumento

dei livelli di glucosio nel sangue. Di conseguenza, nei pazienti diabetici deve essere costantemente monitorata la glicemia. Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che Foster non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che sussiste il rischio di aritmie cardiache. I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni fungine orofaringee e di disfonia. Questo medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. **Disturbi visivi** Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** **Interazioni farmacocinetiche** Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite gli enzimi esterasi. Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti. **Interazioni farmacodinamiche** L'utilizzo di beta-bloccanti (inclusi i colliri) deve essere evitato nei pazienti asmatici. Se vengono somministrati beta-bloccanti per ragioni impellenti, l'effetto del formoterolo sarà ridotto o annullato. L'uso di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici (ad es. terfenadina), inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può precipitare reazioni ipertensive. Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta₂-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glicosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Fertilità** Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3). **Gravidanza** Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di Foster in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione e sul feto dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3). È noto che elevate dosi di corticosteroidi somministrati negli animali gravidi causano anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina. A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile. Foster deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superino i potenziali rischi. **Allattamento** Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di Foster durante l'allattamento nella specie umana. Nonostante non ci siano dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi. Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, è stato rilevato nel latte di animali. La somministrazione di Foster alle donne durante l'allattamento al seno deve essere presa in considerazione se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Foster, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Foster non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** La reazione avversa più comune è stata il tremore. In uno studio clinico con Foster della durata di 12 settimane, il tremore è stato osservato solo con dosi più elevate (2 inalazioni due volte al giorno), e si è manifestato più frequentemente all'inizio del trattamento e con intensità lieve. Nessun paziente ha dovuto sospendere lo studio a causa del tremore. **Esperienza negli studi clinici con pazienti asmatici** La sicurezza di Foster è stata valutata in studi clinici con il farmaco attivo in confronto a placebo nei quali 719 pazienti di età uguale e superiore ai 12 anni affetti da asma di varia gravità sono stati esposti al farmaco. L'incidenza delle reazioni avverse riportata nella tabella sottostante si riferisce a pazienti asmatici di età uguale e superiore a 12 anni, ed è basata sui dati relativi alla sicurezza provenienti da due studi clinici pilota in cui Foster è stato somministrato alle dosi raccomandate in questo RCP per un periodo compreso tra 8 e 12 settimane. Negli studi clinici con Foster non sono stati osservati disturbi psichiatrici, ma questi sono stati comunque riportati nella tabella come un potenziale effetto di classe dei corticosteroidi per via inalatoria. Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che sono stati correlati con beclometasone dipropionato e formoterolo in associazione fissa (Foster), elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono state definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Non comune
	Candidosi orale	Non comune
	Polmonite (nei pazienti con BPCO)	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, alterazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie dell'occhio	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Comune
	Cefalea	Non comune

Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Bradycardia sinusale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
	Ischemia miocardica	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola, esacerbazione dell'asma	Non comune
	Dispnea	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Disfonia	Non comune
	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Irritabilità	Non comune
Esami diagnostici	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Non comune
	Riduzione del cortisolo libero urinario	Non comune
	Riduzione del cortisolo ematico	Non comune
	Aumento dei livelli del potassio ematico	Non comune
	Aumento dei livelli di glucosio sierico	Non comune
	Scarsa progressione dell'onda R all'elettrocardiogramma	Non comune

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate con formoterolo sono: tremore, cefalea, tachicardia, bradicardia sinusale, angina pectoris, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT. Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: nasofaringite, candidosi orale, disfonia, irritazione alla gola, irritabilità, riduzione del cortisolo libero urinario, riduzione del cortisolo sierico, aumento dei livelli di glucosio sierico. Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con Foster ma tipicamente associate con la somministrazione per via inalatoria di beclometasone dipropionato, includono altre infezioni fungine orali e polmonite. Alterazioni del gusto sono state segnalate occasionalmente durante terapia inalatoria corticosteroidica. Riguardo le misure da prendere per minimizzare l'insorgenza di infezioni fungine orali, candidosi orale e disfonia, vedere il paragrafo 4.4. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4). Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con Foster a dosi terapeutiche ma tipicamente associate con la somministrazione di beta₂-agonisti come il formoterolo, sono palpitazioni, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolari, tachiaritmia, ipokaliemia potenzialmente grave e aumento/diminuzione della pressione arteriosa. Durante la terapia inalatoria con formoterolo sono state segnalate occasionalmente insonnia, capogiri, irrequietezza ed ansia. Il formoterolo può inoltre indurre crampi muscolari, mialgia. Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema ad occhi, viso, labbra e gola (angioedema). Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo l'inalazione (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica I dati di farmacocinetica disponibili non supportano la sicurezza di Foster nei bambini di età compresa tra i 5 e 11 anni. Sono disponibili informazioni cliniche limitate relativamente agli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (vedere i paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). In uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane condotto in pazienti adulti ed adolescenti, 162 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da asma di entità da moderata a grave hanno ricevuto Foster o la corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, alla dose di 1 o 2 inalazioni due volte al giorno; frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse al farmaco non sono apparse differenti negli adolescenti rispetto agli adulti. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** La dose raccomandata più elevata di Foster per una singola somministrazione è di 2 inalazioni. In pazienti asmatici sono state studiate quattro inalazioni cumulative di Foster (per un totale di 400 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 24 microgrammi di formoterolo in un'unica somministrazione). Il trattamento cumulativo non ha causato anomalie, effetti clinicamente rilevanti sui segni vitali, reazioni avverse gravi o non gravi (vedere anche paragrafo 4.8). Per quanto riguarda la formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, in pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione fino a dodici erogazioni cumulative (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie sui segni vitali, né reazioni avverse gravi o non gravi. Dosi eccessive di formoterolo possono determinare effetti che sono tipici degli agonisti beta-2 adrenergici: nausea, vomito, cefalea, tremore, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QTc, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia. In caso di sovradosaggio di formoterolo è indicato un trattamento di sostegno e sintomatico. Nei casi gravi è necessario il ricovero ospedaliero. Si può prendere in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, ma solo con estrema cautela perché possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere monitorato. Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosi maggiori di quelle raccomandate possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma. Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve

essere continuato con una dose sufficiente per controllare l'asma. Singole dosi sovraterapeutiche fino a 800 microgrammi di beclometasone dipropionato e 48 microgrammi di formoterolo somministrate attraverso Foster polvere per inalazione sono risultate generalmente sicure e ben tollerate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici, inalanti: formoterolo e altri farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie. **Codice ATC: R03AK08. Meccanismi di azione ed effetti farmacodinamici** Foster contiene beclometasone dipropionato e formoterolo in una formulazione in polvere secca, che consente un aerosol extrafine con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) pari in media a 1,4-1,5 micron e co-deposizione dei due componenti. Le particelle in aerosol di Foster sono in media molto più piccole delle particelle erogate nelle formulazioni non extrafini. Uno studio di deposizione del farmaco radiomarcato effettuato in pazienti asmatici ha dimostrato che un'elevata porzione del farmaco (stimata al 42% della dose nominale) si deposita nei polmoni, con una deposizione omogenea attraverso le vie respiratorie. Queste caratteristiche di erogazione supportano l'uso di una bassa dose di corticosteroidi con effetti farmacodinamici locali potenziati, che si sono rivelati equivalenti alla corrispondente soluzione pressurizzata per inalazione (vedere *Esperienza clinica*). I due principi attivi di Foster hanno diverse modalità d'azione. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta₂-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche. **Beclometasone dipropionato** Il beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, e minore insorgenza di effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. **Formoterolo** Il formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. **Esperienza clinica** L'efficacia dei due componenti di Foster polvere per inalazione è stata confrontata in tre diversi studi di confronto con la formulazione di 100 microgrammi/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione nel trattamento di pazienti con asma persistente di grado da moderato a grave. A livello generale, nella pratica clinica è attesa un'efficacia equivalente dei due farmaci inalatori sia alla dose di 1 che di 2 inalazioni due volte al giorno. In uno studio, l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente corticosteroide inalato misurata dalla broncodilatazione (FEV₁ pre-dose). Un miglioramento clinicamente significativo nel FEV₁ pre-dose rispetto ai valori basali è stato osservato in 696 pazienti con asma sintomatica da moderata a grave alla fine di un periodo di trattamento di 3 mesi, alla dose di 1 inalazione due volte al giorno e 2 inalazioni due volte al giorno con entrambe le formulazioni. È stato osservato un aumento medio di almeno 250 mL. Non è stata osservata una differenza clinicamente rilevante nel FEV₁ pre-dose tra Foster polvere per inalazione e la soluzione pressurizzata per inalazione ad entrambi i dosaggi. Una significativa relazione dose-risposta è stata osservata per il picco di flusso espiratorio (PEF) del mattino. Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla relazione dose-risposta per il FEV₁ pre-dose. Le misurazioni relative al controllo dell'asma, come i punteggi relativi ai sintomi asmatici registrati al mattino e alla sera e la percentuale di giorni senza sintomi, hanno fatto registrare un significativo miglioramento rispetto al basale durante e fino alla fine del periodo di trattamento, in particolare per le due dosi più alte di entrambe le formulazioni. Nel secondo studio, l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente beta₂-agonista a lunga durata d'azione di Foster. In questo studio la broncodilatazione è stata misurata all'inizio e fino a 12 ore dopo somministrazione di dosi singole attraverso valutazioni spirometriche di serie del FEV₁ (AUC per FEV₁ relativa almeno all'80% della durata d'azione del formoterolo). Un'inalazione e quattro inalazioni di entrambe le formulazioni di Foster hanno migliorato significativamente FEV₁ AUC₀₋₁₂ rispetto al placebo. Entrambe le dosi di Foster polvere per inalazione sono apparse non-inferiori alla corrispondente dose della soluzione pressurizzata per inalazione. È stata riscontrata una relazione dose-risposta statisticamente significativa tra la dose bassa e la dose elevata con entrambe le formulazioni. Nel terzo studio, dopo una fase di trattamento preliminare di 4 settimane con l'associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione alla dose di 1 inalazione due volte al giorno, 755 pazienti con asma stabilizzato sono stati randomizzati per ricevere un trattamento della durata di 8 settimane con il medesimo inalatore già in uso, con Foster polvere per inalazione o con beclometasone dipropionato 100 microgrammi polvere per inalazione, somministrati tutti alla dose di 1 inalazione due volte al giorno. L'obiettivo primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale e per la durata dell'intero periodo di trattamento del flusso espiratorio medio del mattino (PEF). Dopo 8 settimane di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nell'endpoint primario tra i due inalatori in associazione, che si sono rivelati significativamente migliori del beclometasone dipropionato in monoterapia. Nessuna differenza è stata rilevata tra i due inalatori in associazione in termini di misurazione dei sintomi, come il punteggio relativo al questionario sul controllo dell'asma ed il numero di giorni senza medicinali di soccorso. È stato infine effettuato uno studio in aperto verso placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore Nexthaler non è influenzato dall'età, dalle patologie e dalla gravità della patologia del paziente, e pertanto l'attivazione e l'erogazione del farmaco attraverso l'apparecchio possono essere alla portata di tutti i pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni gruppo di età e di patologia in grado di attivare l'inalatore. Ottantanove pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e grave (rispettivamente FEV₁ > 60% e ≤ 60% del predetto), e pazienti con BPCO moderato e grave (rispettivamente FEV₁ ≥ 50% e < 50% del predetto) hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla patologia e dalla gravità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente per attivare l'inalatore Nexthaler. In un ulteriore studio in aperto con placebo, che ha valutato il profilo di flusso inspiratorio attraverso l'inalazione di Foster, è stato dimostrato che pazienti con BPCO di grado da lieve a grave erano in grado di attivare e di usare efficacemente il dispositivo, indipendentemente dal loro grado di limitazione funzionale. **Popolazione pediatrica** Sono disponibili dati clinici molto limitati sull'uso di Foster in bambini di età compresa tra i 5 e 11 anni. Rispetto a una dose equivalente di prodotti combinati autorizzati per l'impiego contenenti beclometasone dipropionato anidro (BDP) e formoterolo (FF), la somministrazione di una singola dose fissa sperimentale contenente gli stessi principi attivi extrafini come quelli di Foster, ma utilizzando un dosaggio minore (50µg BDP e 6µg FF), ha determinato una biodisponibilità sistemica marcatamente più elevata per entrambi i componenti (vedere paragrafo 5.2). Questa maggiore disponibilità sistemica è stata associata ad una riduzione statisticamente significativa del potassio plasmatico (stima puntuale 0,94, IC al 95% [0,92; 0,96]) e a un aumento della media della frequenza cardiaca nel tempo (stima puntuale 1,06, IC 95% [1,01; 1,10]). Inoltre, nei bambini del gruppo test è stata osservata una tendenza alla soppressione del cortisolo e all'aumento dei valori di glucosio urinario rispetto a quelli sottoposti al trattamento di controllo. Si sono ottenute solo informazioni limitate negli adolescenti. In uno studio clinico randomizzato a 3 mesi, 162 soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni con diagnosi di asma da moderata a grave hanno ricevuto Foster o la corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, alla dose di 1 o 2 inalazioni due volte al giorno. La variazione del FEV₁ pre-dose alla fine del trattamento è apparsa maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Per informazioni sull'uso pediatrico vedere anche i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Beclometasone dipropionato

Il beclometasone dipropionato è un profarmaco con una debole affinità di legame al recettore dei glucocorticoidi, che viene idrolizzato tramite gli enzimi esterasi a metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato, che ha una più potente attività topica antinfiammatoria rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato. **Assorbimento, distribuzione e metabolismo** Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene trasformato in misura estensiva nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite gli enzimi esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilità del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia, la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento di una parte della dose come metabolita attivo. All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione da un inalatore dosato pressurizzato è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato. In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da un'alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 l/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per il beclometasone dipropionato (20 l) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 l). Il beclometasone dipropionato viene metabolizzato principalmente (82%) nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato. Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (87%). **Escrezione** L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione è di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato. **Popolazioni speciali** Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con **compromissione renale o epatica**; tuttavia, dal momento che il beclometasone dipropionato è sottoposto ad un rapido metabolismo da parte degli enzimi esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non ci si aspetta essere modificati dalla compromissione epatica. Poiché né il beclometasone dipropionato né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento di esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa. **Formoterolo** **Assorbimento e distribuzione** Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita è assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare. **Metabolismo** Il formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucuronico è inattivo. La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2-idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti. **Escrezione** L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (RR) e (SS) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate, e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta. Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata ritrovata nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min. **Popolazioni speciali** **Compromissione epatica/renale:** la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica o renale. **Popolazione pediatrica** In studi di farmacocinetica a dose singola in bambini asmatici di età compresa tra 5 e 11 anni, sono state confrontate due formulazioni sperimentali pediatriche a dose fissa contenenti gli stessi principi attivi extrafini di Foster ma utilizzando dosaggi più bassi (A: 50µg BDP e 6µg FF = 50/6; B: 35µg di BDP e 4µg di FF = 35/4), con dosi equivalenti di prodotti autorizzati all'impiego contenenti BDP e FF in associazione estemporanea. Dato che non è stato effettuato il blocco con carbone attivo, come misura di sicurezza è stata determinata solo l'esposizione sistemica. Rispetto all'associazione estemporanea, BDP/FF 50/6 ha determinato una maggiore esposizione sistemica (AUC_{0-t}) e maggiori concentrazioni di picco (C_{max}) di tutti e tre gli analiti, del composto originario BDP, del metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (B17MP) e del formoterolo. La successiva riduzione della dose del 30% circa a BDP/FF 35/4 ha comunque comportato un' AUC_{0-t} del B17MP marcatamente più elevata (stimatore puntuale 152,5, IC al 90% [141,1 164,8]) nonché del composto originario BDP (stimatore puntuale 188,6, IC al 90% [163,8 217,1]). L' AUC_0 del formoterolo è risultata all'interno dell'intervallo di bioequivalenza dell'80-125% mentre la C_{max} lo ha superato leggermente. **Esperienza clinica** L'esposizione sistemica al beclometasone dipropionato e al formoterolo in associazione è stata confrontata con quella dei singoli componenti. Non c'è stata evidenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (sistemiche) tra beclometasone dipropionato e formoterolo. La farmacocinetica di Foster polvere per inalazione è stata confrontata con quella della corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione. L'analisi del componente steroideo è stata focalizzata su beclometasone-17-monopropionato, il principale metabolita attivo del beclometasone dipropionato. L'assorbimento sistemico ed il metabolismo del beclometasone dipropionato sono stati rapidi e la C_{max} è stata raggiunta nei 5 minuti successivi alla somministrazione della dose per entrambi i trattamenti, ma è risultata superiore (+68%) con Foster polvere per inalazione. L' AUC_t è apparsa circa 3 volte più elevata dopo inalazione di Foster attraverso l'inalatore Nexthaler rispetto alla soluzione pressurizzata per inalazione. La C_{max} per il beclometasone-17-monopropionato, il principale metabolita attivo, che rappresenta circa l'82% del livello ematico totale, è stata raggiunta in media rispettivamente dopo 30 minuti e 15 minuti con Nexthaler e con la soluzione pressurizzata per inalazione. La concentrazione plasmatica del beclometasone-17-monopropionato è risultata inferiore (C_{max} -49% e AUC_t -29%) dopo inalazione della polvere per inalazione rispetto alla soluzione pressurizzata per inalazione. Dopo inalazione di Foster con inalatore Nexthaler, la concentrazione di picco (C_{max}) del formoterolo è stata raggiunta in 5 minuti ed è risultata superiore (+47%) per la polvere per inalazione, mentre l'esposizione globale (AUC_t) è apparsa sovrapponibile nei due trattamenti. In uno studio è stata valutata la distribuzione polmonare relativa utilizzando un filtro a carbone attivo per escludere l'assorbimento del farmaco dal tratto

gastrointestinale, ed adottando un dispositivo spaziatore approvato, l'AeroChamber Plus®, per il prodotto di riferimento (la soluzione pressurizzata per inalazione). In questo contesto, l'inalatore Nexthaler e la soluzione pressurizzata per inalazione si sono dimostrate equivalenti in termini di AUC_t sia del beclometasone-17-monopropionato sia del formoterolo (il rapporto polvere per inalazione/soluzione pressurizzata per inalazione e gli intervalli di confidenza del 90% erano compresi tra 80-125%); tuttavia, la C_{max} del beclometasone-17-monopropionato è risultata inferiore (-38%) in seguito a somministrazione dall'inalatore Nexthaler. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non-clinici relativi ai componenti individuali di Foster non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Il profilo di tossicità dell'associazione riflette quello dei singoli componenti, senza alcun aumento di tossicità o eventi inaspettati. Studi sulla riproduzione nel ratto hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embrionofetale. La somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi è noto causare anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali sono stati evidenziati un incremento della durata della gestazione e del parto, effetto attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta2-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con Foster. Studi di genotossicità condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità con l'associazione proposta. Comunque, i dati sugli animali segnalati per i singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicità nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Lattosio monoidrato (che contiene piccole quantità di proteine del latte). Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Dopo la prima apertura della busta, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Estrarre l'inalatore dalla sua confezione in alluminio immediatamente prima del primo utilizzo. Precedentemente alla prima apertura della busta: Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Dopo la prima apertura della busta: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto** Ogni scatola contiene 1, 2 o 3 inalatori Nexthaler che contengono 1,50 g o 2,22 g di polvere per inalazione e permettono 120 o 180 erogazioni ciascuno. Ogni inalatore è contenuto in una busta protettiva termosaldata (confezione in alluminio) in PET/Al/PE (Polietilene Tereftalato/Alluminio/Polietilene) o PA/Al/PE (Poliammide/Alluminio/Polietilene). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Foster è un dispositivo di inalazione multidose. Il dispositivo è composto da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo ed il boccaglio sono realizzati in acrilonitrile butadiene stirene ed il cappuccio è in polipropilene. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Via Palermo 26/A - 43122 Parma, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037789031 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 1 inalatore in ABS/PP da 120 dosi
037789043 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 2 inalatori in ABS/PP da 120 dosi ciascuno
037789056 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 3 inalatori in ABS/PP da 120 dosi ciascuno
037789132 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 1 inalatore in ABS/PP da 180 dosi
037789144 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 2 inalatori in ABS/PP da 180 dosi ciascuno
037789157 Foster 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 3 inalatori in ABS/PP da 180 dosi ciascuno

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2013

Data del rinnovo più recente: 07 Dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2021

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Specialità medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile rimborsato ssn.

ASMA: Classe A. BPCO: Classe A **NOTA AIFA 99.**

Prezzo al pubblico: € 49,31 comprensivo di due riduzioni di legge

Foster[®] POLVERE in inalatore NEXThaler[®]

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foster 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata di 10 mg di polvere per inalazione contiene: 200 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (la dose rilasciata dalla valvola) di 158,8 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 4,9 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni inalazione contiene 9,8 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. L'inalatore multidose contiene una polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Foster è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta₂-agonisti a lunga durata d'azione.

Foster è indicato in pazienti adulti. Nota: non sono disponibili dati clinici significativi sull'uso di Foster per il trattamento degli attacchi acuti di asma. **4.2**

Posologia e modo di somministrazione Posologia Foster non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. La dose di Foster è su base individuale e deve essere adattata in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando la dose viene modificata. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta₂-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati. Essendo Foster caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini, è necessario un adattamento della dose quando un paziente passa da una formulazione con una distribuzione di particelle non extrafini a Foster polvere per inalazione. Quando i pazienti effettuano il cambiamento dai trattamenti precedenti, si deve considerare che la dose totale giornaliera raccomandata di beclometasone dipropionato per Foster polvere per inalazione è inferiore rispetto agli attuali prodotti con particelle non extrafini che contengono beclometasone dipropionato e deve essere quindi adattata al bisogno del singolo paziente. *Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età:* Due inalazioni due volte al giorno. La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni al giorno. I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che la dose di Foster rimanga ottimale e che sia modificata solo su consiglio del medico. La dose deve essere aggiustata alla più bassa capace di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Un dosaggio inferiore di beclometasone dipropionato nello stesso inalatore Nexthaler è disponibile in caso di riduzione graduale della terapia regolare ("step-down") (Foster 100/6 microgrammi). I pazienti devono essere avvisati di assumere Foster tutti i giorni, anche quando sono asintomatici. *Popolazioni speciali* Non occorre modificare la dose nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Foster in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2). *Popolazione pediatrica* **Foster 200/6 microgrammi non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.** Modo di somministrazione Foster è per uso inalatorio. Nexthaler è un inalatore che si attiva col respiro. È stato dimostrato che pazienti con asma moderata e grave sono in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare il rilascio della dose da Nexthaler (vedere paragrafo 5.1). L'erogazione di Foster con Nexthaler è indipendente dal flusso inspiratorio, nell'intervallo di valori che questa popolazione di pazienti è in grado di raggiungere attraverso l'inalatore. L'uso corretto dell'inalatore Nexthaler è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. Per le istruzioni d'uso, vedere sotto. Il numero di dosi visibile nella finestra indicatrice posta nella parte inferiore del corpo esterno dell'inalatore non diminuisce al richiudersi del cappuccio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore. Il paziente deve essere istruito ad aprire il cappuccio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato ed il cappuccio venga poi richiuso, la dose viene riconvogliata nel serbatoio della polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva può tranquillamente essere inalata. Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con l'acqua o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE NEXTHALER

A. Contenuto della Confezione

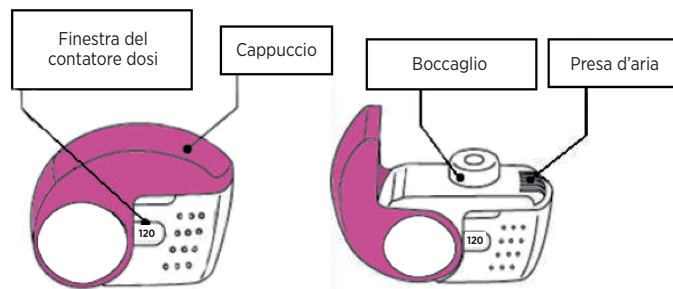
Per le informazioni sul contenuto della confezione vedere il paragrafo 6.5. Se il contenuto della confezione non corrisponde a quanto sopra dichiarato restituisca l'inalatore alla persona che glielo ha fornito (ad es. il farmacista o il medico) e se ne procuri uno nuovo.

B. Avvertenze e Precauzioni Generali

- **Non** rimuova l'inalatore dalla sua busta se non intende usarlo immediatamente.
- Usi l'inalatore esclusivamente nel modo indicato.
- Tenga chiuso il cappuccio dell'inalatore fino al momento dell'assunzione della sua dose.
- Quando non utilizza l'inalatore, lo conservi in un luogo pulito e asciutto.

- **Non** tenti di smontare l'inalatore Nexthaler per nessun motivo.

C. Caratteristiche principali dell'inalatore Nexthaler



L'assunzione di una dose dall'inalatore Nexthaler richiede solo tre semplici passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura

D. Prima di usare un nuovo inalatore Nexthaler

1. Apra la busta ed estraiga l'inalatore.

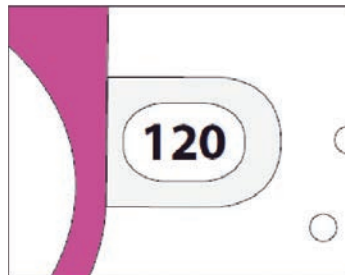
- **Non** usi l'inalatore se la busta non è sigillata o è danneggiata – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
- Usi l'etichetta adesiva presente sulla confezione per scrivere la data di prima apertura della busta.

2. Controlli l'inalatore.

- Se l'inalatore appare rotto o danneggiato, lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.

3. Controlli la finestra del contadosi. Se l'inalatore è nuovo, nella finestra del contadosi appare il numero "120".

- **Non** usi un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a "120" – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.



E. Come usare l'inalatore Nexthaler

1. Se non è sicuro di ricevere la dose in modo corretto, contatti il farmacista o il medico.
2. Se non è sicuro che il numero indicato dal contadosi sia sceso di una unità dopo l'inalazione, aspetti fino alla dose successiva programmata e la assuma normalmente. Non prenda una dose doppia.

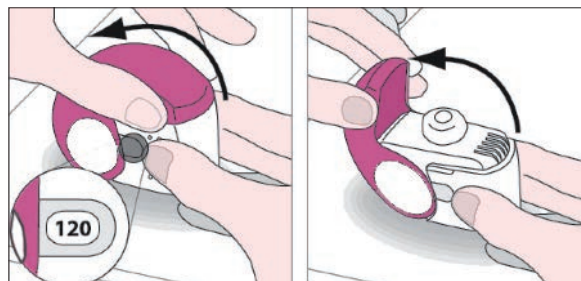
E.1. Apertura

1. Tenga l'inalatore ben saldo in posizione verticale.

2. Controlli il numero di dosi rimaste: qualsiasi numero compreso tra "1" e "120" indica che vi sono ancora delle dosi.

- Se la finestra del contadosi indica "0", significa che non vi sono più dosi rimaste – l'inalatore deve essere smaltito ed è necessario procurarsene uno nuovo.

3. Apra completamente il cappuccio.



4. Prima dell'inalazione, espiri il più possibile.

- **Non** espiri attraverso l'inalatore.

E.2. Inalazione

Quando possibile, resti in piedi o si sieda in posizione verticale durante l'inalazione.

1. Sollevi l'inalatore, lo porti all'altezza della bocca e richiuda le labbra intorno al boccaglio.

- **Non** copra la presa d'aria mentre tiene l'inalatore.
- **Non** inali attraverso la presa d'aria.

2. Inspiri rapidamente e profondamente attraverso la bocca.

- Può percepire un certo sapore in bocca mentre assume la dose.
- Può sentire o avvertire un "click" mentre assume la dose.

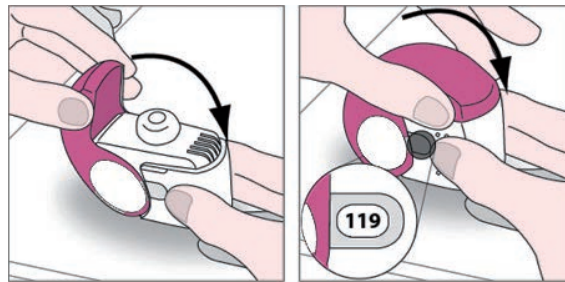
- **Non** inalare attraverso il naso.
- **Non** spostare le labbra dall'inalatore durante l'inalazione.



3. **Rimuova l'inalatore dalla bocca.**
4. **Trattenga il respiro per 5 o 10 secondi o per un tempo che le è agevole.**
5. **Espiri lentamente.**
 - **Non** espiri attraverso l'inalatore.

E.3. Chiusura

1. **Riposizionare l'inalatore in verticale e richiudere completamente il cappuccio.**
2. **Controllare che il contadosi abbia scalato di un numero.**



3. **Se ha bisogno di assumere un'altra dose, ripete le operazioni dal punto E.1 al punto E.3.**

F. Pulizia

- Normalmente non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, può mantenere l'inalatore pulito dopo l'utilizzo passando sull'apparecchio un panno o un fazzoletto di carta asciutto.
 - **Non** pulisca l'inalatore con acqua o altri liquidi. Tenga l'apparecchio sempre asciutto.

G. Conservazione e smaltimento

Per le informazioni sulle condizioni di conservazione e le istruzioni sullo smaltimento, vedere i paragrafi 6.4 e 6.6.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando si interrompe il trattamento; il trattamento non deve quindi essere interrotto bruscamente. Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità respiratoria. Occorre prestare attenzione, da parte del medico, se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione. I pazienti non devono iniziare Foster durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con Foster possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con Foster. Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo la somministrazione. Questo deve essere trattato immediatamente per via inalatoria con un broncodilatatore ad effetto rapido. Foster deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario. Foster non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a breve durata d'azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma. Si deve ricordare ai pazienti di assumere Foster giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici. Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Foster. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di Foster (vedere paragrafo 4.2). Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). Pertanto è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose minima con la quale si mantiene un efficace controllo dell'asma. L'uso di alte dosi di corticosteroidi inalatori per lunghi periodi può causare soppressione surrenale e crisi surrenali acute. I bambini e gli adolescenti di età inferiore a 16 anni che inalano dosi di beclometasone dipropionato più alte di quelle raccomandate possono essere particolarmente a rischio. Le situazioni che possono potenzialmente scatenare delle crisi surrenaliche acute includono traumi, operazioni chirurgiche, infezioni o qualsiasi altro caso che implichi una rapida riduzione della dose. I sintomi che si presentano sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione,

diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Si deve prendere in considerazione la necessità di una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia elettiva. Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno in passato di alte dosi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilità di una compromessa funzionalità residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress e si deve prendere in considerazione l'adozione di un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure specifiche. Foster deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e con infezioni fungine e virali delle vie respiratorie. Foster deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ostruttiva ipertrofica, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma. Si deve prestare attenzione anche quando si trattano pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QTc, sia congenito che indotto da farmaci (QTc > 0,44 secondi). Il formoterolo stesso può provocare un prolungamento dell'intervallo QTc. È richiesta cautela anche quando Foster è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata. La terapia con medicinali beta₂-agonisti può provocare una ipokaliemia potenzialmente grave. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantینici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "di salvataggio". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio. L'inalazione di formoterolo può causare un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Di conseguenza, nei pazienti diabetici deve essere costantemente monitorata la glicemia. Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che Foster non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che sussiste il rischio di aritmie cardiache. I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per, minimizzare il rischio di infezioni fungine orofaringee e di disфонia. Questo medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. **Disturbi visivi** Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione *Interazioni farmacocinetiche* Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite gli enzimi esterasi. Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti. *Interazioni farmacodinamiche* L'utilizzo dei bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto Foster non deve essere somministrato in concomitanza con bloccanti beta-adrenergici (inclusi i colliri), a meno che non vi siano ragioni impellenti. L'uso di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici (ad es. terfenadina), inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può precipitare reazioni ipertensive. Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. Il trattamento concomitante con derivati xantینici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta₂-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento *Gravidanza* Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di Foster in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione e sul feto dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3). È noto che elevate dosi di corticosteroidi somministrati negli animali gravidi causano anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi e ritardo della crescita intrauterina. A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile. Foster deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superino i potenziali rischi. *Allattamento* Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di Foster durante l'allattamento nella specie umana. Nonostante non ci siano disponibili dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi. Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, è stato rilevato nel latte di animali. La somministrazione di Foster alle donne durante l'allattamento al seno deve essere presa in considerazione se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Foster, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. *Fertilità* Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Foster non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati La reazione avversa più comune è tremore. In uno studio clinico con Foster 100/6 microgrammi della durata di 12 settimane, il tremore è stato osservato solo con dosi più elevate (400/24 microgrammi al giorno), si è manifestato più frequentemente all'inizio del trattamento e con intensità lieve. Nessun paziente ha dovuto sospendere lo studio a causa del tremore. *Esperienza negli studi clinici con pazienti asmatici* La sicurezza di Foster 100/6 microgrammi è stata valutata in studi clinici con il principio attivo in confronto a placebo nei quali 719 pazienti di età uguale e superiore a 12 anni affetti da asma di varia gravità sono stati esposti al farmaco. L'incidenza delle reazioni avverse riportata nella tabella sottostante si riferisce a pazienti asmatici di età uguale e superiore a 12 anni, ed è basata sui dati relativi alla sicurezza provenienti da due studi clinici pilota in cui Foster 100/6 microgrammi è stato somministrato alle dosi raccomandate in questo RCP per un periodo compreso tra 8 e 12 settimane. Negli studi clinici con Foster 100/6 microgrammi

non sono stati osservati disturbi psichiatrici, ma questi sono stati comunque riportati nella tabella come un potenziale effetto di classe dei corticosteroidi per via inalatoria. Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che sono stati correlati a beclometasone dipropionato e formoterolo in associazione fissa (Foster), elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono state definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Classificazione per organi e sistemi</i>	<i>Reazione avversa</i>	<i>Frequenza</i>
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Non comune
	Candidiasi orale	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, alterazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie dell'occhio	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Comune
	Cefalea	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Bradicardia sinusale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
	Ischemia miocardica	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola, esacerbazione dell'asma	Non comune
	Dispnea	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Disfonia	Non comune
	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Irritabilità	Non comune
Esami diagnostici	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Non comune
	Cortisolo libero urinario ridotto	Non comune
	Cortisolo ematico diminuito	Non comune
	Potassio ematico aumentato	Non comune
	Glucosio ematico aumentato	Non comune
	Scarsa progressione dell'onda R all'elettrocardiogramma	Non comune

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate con formoterolo sono: tremore, cefalea, tachicardia, bradicardia sinusale, angina pectoris, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT. Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: nasofaringite, candidiasi orale, disfonia, irritazione alla gola, irritabilità, cortisolo libero urinario ridotto, cortisolo ematico diminuito, glucosio ematico aumentato. Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con Foster 100/6 microgrammi ma tipicamente associate con la somministrazione per via inalatoria di beclometasone dipropionato includono altre infezioni fungine orali. Alterazioni del gusto sono state segnalate occasionalmente durante terapia inalatoria corticosteroidica. Riguardo le misure da prendere per minimizzare l'insorgenza di infezioni fungine orali, candidiasi orale e disfonia, vedere il paragrafo 4.4. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4). Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con Foster a dosi terapeutiche ma tipicamente associate con la somministrazione di β_2 -agonisti come il formoterolo, sono palpitazioni, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolari, tachiaritmia, ipokaliemia potenzialmente grave e aumento/diminuzione della pressione sanguigna. Durante la terapia inalatoria con formoterolo sono state segnalate occasionalmente insonnia, capogiro, irrequietezza ed ansia. Il formoterolo può inoltre causare crampi muscolari, mialgia. Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema a carico di occhi, viso, labbra e gola (angioedema). Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo l'inalazione (vedere anche paragrafo 4.4). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** La dose più elevata raccomandata di Foster per una singola somministrazione è di 2 inalazioni. In pazienti asmatici sono state studiate quattro inalazioni cumulative di Foster (per un totale di 800 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 24 microgrammi di formoterolo in un'unica somministrazione). Il trattamento cumulativo non ha causato anomalie o effetti clinicamente rilevanti dei parametri vitali, né sono state osservate reazioni avverse gravi.

o non gravi (vedere anche paragrafo 4.8). Per quanto riguarda la formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, in pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione fino a dodici erogazioni cumulative di 100/6 microgrammi (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie dei parametri vitali, né reazioni avverse gravi o non gravi. Dosi eccessive di formoterolo possono determinare effetti che sono tipici degli agonisti beta-2 adrenergici: nausea, vomito, cefalea, tremore, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QTc, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia. In caso di sovradosaggio di formoterolo è indicato un trattamento di supporto e sintomatico. Nei casi gravi è necessario il ricovero ospedaliero. Si può prendere in considerazione l'uso di bloccanti beta-adrenergici cardioselettivi, ma solo con estrema cautela perché possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere monitorato. Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosi maggiori di quelle raccomandate possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma. Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve essere continuato con una dose sufficiente per controllare l'asma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie; Adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici. **Codice ATC: R03AK08.** Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici Foster contiene beclometasone dipropionato e formoterolo in una formulazione in polvere secca, che consente un aerosol extrafine con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) pari in media a 1,4-1,7 micron e co-deposizione dei due componenti. Le particelle in aerosol di Foster sono in media molto più piccole delle particelle erogate nelle formulazioni non extrafini. Uno studio di deposizione del farmaco radiomarcato effettuato in pazienti asmatici adulti con Foster 100/6 microgrammi ha dimostrato che un'elevata porzione del farmaco (stimata al 42% della dose nominale) si deposita nei polmoni, con una deposizione omogenea attraverso le vie respiratorie. Queste caratteristiche di erogazione supportano l'uso di una bassa dose di corticosteroidi con effetti farmacodinamici locali potenziati, che si sono rivelati equivalenti alla corrispondente soluzione pressurizzata per inalazione. I due principi attivi di Foster hanno diverse modalità d'azione. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta₂-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche. **Beclometasone dipropionato** Il beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma e minore insorgenza di effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. **Formoterolo** Il formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. Esperienza clinica L'efficacia dei due componenti di Foster polvere per inalazione è stata confrontata per il dosaggio inferiore (100 microgrammi/6 microgrammi) in tre diversi studi di confronto con la formulazione di 100 microgrammi/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione nel trattamento di pazienti con asma persistente di grado da moderato a grave. A livello generale, nella pratica clinica è attesa un'efficacia equivalente dei due farmaci inalatori sia alla dose di 1 che di 2 inalazioni due volte al giorno. In uno studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente corticosteroide inalato misurata dalla broncodilatazione (FEV₁ pre-dose). Un miglioramento clinicamente significativo nel FEV₁ pre-dose rispetto ai valori basali è stato osservato in 696 pazienti con asma sintomatica da moderata a grave alla fine di un periodo di trattamento di 3 mesi, alla dose di 1 inalazione due volte al giorno e 2 inalazioni due volte al giorno con entrambe le formulazioni. È stato osservato un aumento medio di almeno 250 mL. Non è stata osservata una differenza clinicamente rilevante nel FEV₁ pre-dose tra Foster polvere per inalazione e la soluzione pressurizzata per inalazione ad entrambi i dosaggi. Una significativa relazione dose-risposta è stata osservata per il picco di flusso espiratorio (PEF) del mattino. Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla relazione dose-risposta per il FEV₁ pre-dose. Le misurazioni relative al controllo dell'asma, come i punteggi relativi ai sintomi asmatici registrati al mattino e alla sera e la percentuale di giorni senza sintomi, hanno fatto registrare un significativo miglioramento rispetto al basale durante e fino alla fine del periodo di trattamento, in particolare per le due dosi più alte di entrambe le formulazioni. Nel secondo studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente beta₂-agonista a lunga durata d'azione di Foster. In questo studio la broncodilatazione è stata misurata all'inizio e fino a 12 ore dopo somministrazione di dosi singole attraverso valutazioni spirometriche di serie del FEV₁ (AUC per FEV₁ relativa almeno all'80% della durata d'azione del formoterolo). Un'inalazione e quattro inalazioni di entrambe le formulazioni di Foster hanno migliorato significativamente FEV₁ AUC₀₋₁₂ rispetto al placebo. Entrambe le dosi di Foster polvere per inalazione sono apparse non-inferiori alla corrispondente dose della soluzione pressurizzata per inalazione. È stata riscontrata una relazione dose-risposta statisticamente significativa tra la dose bassa e la dose elevata con entrambe le formulazioni. Nel terzo studio, dopo una fase di trattamento preliminare di 4 settimane con l'associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione alla dose di 1 inalazione due volte al giorno, 755 pazienti con asma stabilizzato sono stati randomizzati per ricevere un trattamento della durata di 8 settimane con il medesimo inalatore già in uso, con Foster polvere per inalazione o con beclometasone dipropionato 100 microgrammi polvere per inalazione, somministrati tutti alla dose di 1 inalazione due volte al giorno. L'obiettivo primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale e per la durata dell'intero periodo di trattamento del flusso espiratorio medio del mattino (PEF). Dopo 8 settimane di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nell'endpoint primario tra i due inalatori in associazione, che si sono rivelati significativamente migliori del beclometasone dipropionato in monoterapia. Nessuna differenza è stata rilevata tra i due inalatori in associazione in termini di misurazione dei sintomi, come il punteggio relativo al questionario sul controllo dell'asma ed il numero di giorni senza medicinali di soccorso. È stato infine effettuato uno studio in aperto verso placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore Nexthaler non è influenzato dall'età, dalle patologie e dalla gravità della patologia del paziente, e pertanto l'attivazione e l'erogazione del farmaco attraverso l'apparecchio possono essere alla portata di tutti i pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni gruppo di età e di patologia in grado di attivare l'inalatore. Ottantanove pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e grave (rispettivamente FEV₁ > 60% e ≤ 60% del predetto), e pazienti con BPCO moderata e grave (rispettivamente FEV₁ ≥ 50% e < 50% del predetto) hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla patologia e dalla gravità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente per attivare l'inalatore Nexthaler. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, incrociato a 5 vie, controllato verso placebo condotto in 60 pazienti adulti con asma parzialmente stabilizzato o non stabilizzato trattati con due diverse dosi singole (1 o 4 inalazioni) di Foster 100 microgrammi/6 microgrammi e Foster 200 microgrammi/6 microgrammi oppure placebo, è stato

studiato l'effetto broncodilatatore (FEV_1 , AUC_{0-12h} normalizzate per il tempo). La differenza media corretta (95% IC) per Foster 200 microgrammi/6 microgrammi rispetto a Foster 100 microgrammi/6 microgrammi è stata pari a 0,029 (-0,018; 0,076) L per il livello di dosaggio di formoterolo più basso (1 inalazione -6 µg) e 0,027 (-0,020; 0,073) L per il livello di dosaggio di formoterolo maggiore (4 inalazioni -24 µg). I risultati hanno mostrato che i limiti inferiori dei due intervalli di confidenza (IC) al 95% su due code per la differenza media corretta tra i trattamenti superavano ampiamente il limite di non inferiorità pre-specificato (-0,12 L), dimostrando così la non inferiorità al margine predefinito (0,12 L) di Foster 200 microgrammi/6 microgrammi rispetto al dosaggio inferiore in termini di FEV_1 , AUC_{0-12h} normalizzate per il tempo con entrambi i dosaggi di formoterolo (6 e 24 microgrammi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche Beclometasone dipropionato Il beclometasone dipropionato è un profarmaco con una debole affinità di legame al recettore dei glucocorticoidi, che viene idrolizzato tramite gli enzimi esterasi a metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato, che ha una più potente attività topica antinfiammatoria rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato. Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene trasformato in misura estensiva nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite gli enzimi esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilità del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia, la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento di una parte della dose come metabolita attivo. All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione da un inalatore dosato pressurizzato è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato. In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da un'alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 l/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per il beclometasone dipropionato (20 l) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 l). Il beclometasone dipropionato viene metabolizzato principalmente (82%) nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato. Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (87%). Eliminazione L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione è di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato. Popolazioni speciali Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con **compromissione renale o epatica**; tuttavia, dal momento che il beclometasone dipropionato è sottoposto ad un rapido metabolismo da parte degli enzimi esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non si prevede possano essere modificati dalla presenza di compromissione epatica. Poiché né il beclometasone dipropionato né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento dell'esposizione sistemica in pazienti con compromissione renale. Linearità/non-linearità È stato condotto uno studio di farmacologia clinica per valutare la biodisponibilità polmonare e l'esposizione sistemica totale dei due componenti con due diversi dosaggi della polvere per inalazione (Foster 100/6 microgrammi e Foster 200/6 microgrammi). Questi parametri sono stati valutati dopo una dose singola (4 inalazioni) di ciascuna formulazione, sia in presenza che in assenza di metodologia di blocco con carbone attivo. Lo studio è stato condotto secondo un disegno in aperto, incrociato a 6 vie, con dose singola. Sono stati arruolati 30 pazienti asmatici adulti con un $FEV_1 \geq 70\%$ dei valori predetti che sono stati trattati con basse dosi giornaliere di corticosteroidi per via inalatoria (ad es. budesonide o farmaco simile a dosi ≤ 400 µg/die) oppure con un basso dosaggio di associazioni fisse di corticosteroidi per via inalatoria/beta₂-agonisti a lunga durata d'azione. La biodisponibilità polmonare e l'esposizione sistemica totale di B17MP (metabolita attivo del beclometasone dipropionato) sono risultate proporzionali alla dose per la formulazione 200/6 e la formulazione approvata 100/6 in entrambe le condizioni di studio (con e senza carbone attivo). La bioequivalenza del formoterolo in termini di biodisponibilità polmonare ed esposizione sistemica totale non è stata pienamente dimostrata in questo studio, in quanto il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) pari al 90% di C_{max} e AUC_t era al di sotto del limite inferiore di bioequivalenza pari all'80% quando i due dosaggi sono stati confrontati. Questa ridotta esposizione sistemica (che ammonta a 20-14% per C_{max} e AUC_t) non solleva preoccupazioni in termini di sicurezza, poiché non sono state osservate differenze relativamente agli effetti sistemici (inclusi i parametri relativi a glucosio, potassio e cardiovascolari), dimostrando così che Foster 200/6 microgrammi è sicuro almeno tanto quanto Foster 100/6 microgrammi. Per quanto riguarda la deposizione polmonare, la differenza è stata del 20% e del 22% rispettivamente per C_{max} e AUC_t . L'equivalenza dell'efficacia in termini di broncodilatazione dei due dosaggi (100/6 microgrammi e 200/6 microgrammi) è stata dimostrata in uno specifico studio di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1).

Formoterolo Assorbimento e distribuzione Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita è assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare. Biotrasformazione Il formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucuronico è inattivo. La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2-idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti. Eliminazione L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta. Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata rinvenuta nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min. Popolazioni speciali Compromissione epatica/renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica

o renale; tuttavia, poiché il formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo epatico, è da attendersi un aumento dell'esposizione al farmaco nei pazienti con cirrosi epatica grave. **Esperienza clinica** L'esposizione sistemica al beclometasone dipropionato e al formoterolo in associazione è stata confrontata con quella dei singoli componenti. Non c'è stata evidenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (sistemiche) tra beclometasone dipropionato e formoterolo. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non-clinici relativi ai componenti individuali di Foster non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Il profilo di tossicità dell'associazione riflette quello dei singoli componenti, senza alcun aumento di tossicità o eventi inaspettati. Studi sulla riproduzione nel ratto hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embrio-fetale. È noto che la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi causa anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali è stato evidenziato un incremento della durata della gestazione e del parto, un'azione attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta2-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con Foster. Studi di genotossicità condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità con l'associazione proposta. Comunque, i dati sugli animali relativi ai singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicità nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Lattosio monoidrato (che contiene piccole quantità di proteine del latte). Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Dopo la prima apertura della busta, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Estrarre l'inalatore dalla sua confezione in alluminio immediatamente prima del primo utilizzo. Precedentemente alla prima apertura della busta: Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Dopo la prima apertura della busta: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Ogni scatola contiene 1, 2 o 3 inalatori Nexthaler che permettono 120 erogazioni ciascuno. Ogni inalatore è contenuto in una busta protettiva termosaldada (confezione in alluminio) in PET/Al/PE (Polietilene Tereftalato/Alluminio/ Polietilene) o PA/Al/PE (Poliammide/Alluminio/Polietilene). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Foster è un dispositivo di inalazione multidose. Il dispositivo è composto da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo ed il boccaglio sono realizzati in acrilonitrile butadiene stirene ed il cappuccio è in polipropilene. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Via Palermo 26/A - 43122 Parma, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037789106 Foster 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione – 1 inalatore in ABS/PP da 120 erogazioni

037789118 Foster 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione – 2 inalatori in ABS/PP da 120 erogazioni ciascuno

037789120 Foster 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione – 3 inalatori in ABS/PP da 120 erogazioni ciascuno

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 14 Aprile 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2021

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Specialità medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile rimborsato ssn.

ASMA: Classe A.

Prezzo al pubblico: € 49,31 comprensivo di due riduzioni di legge